

Année 1971

N°

THÈSE

147

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur MICO Georges

né le 29-7-1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

AGE SEXE ET TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Président : M. BREGEAT, Professeur

Année 1971

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur MICO Georges

né le 29-7-1944 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

AGE SEXE ET TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Président : M. BRÉGEAT, Professeur

ACADEMIE DES SCIENCES
DE L'INSTITUT NATIONAL DE FRANCE
SÉANCE PUBLIQUE

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité de Médecine)

par

Monsieur MICO GEORGES

né le 28-7-1882 à Paris



et est déposée au dépôt légal le

A CE SEUL ET TOXOPOLARISME OCULAIRE

Présenté par M. GEORGES MICO

A SYLVIANE, ma femme

A mes parents qui m'ont tout donné

A mon unique frère

A ma belle-mère

A. M. le Professeur BREGEAT,

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A M. le Docteur DESMONTS,

Il nous a donné les éléments nécessaires à la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude.

A M. le Docteur CAMPINCHI,

Il nous a conseillés utilement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

M. LEPERCQ, Professeur,

M. BILLET, Professeur,

M. JAMAIN, Professeur,

M. BEAUMONT, Professeur,
et M. FOURNIER, Professeur,

M. NICK, Professeur,

M. DELAY, Professeur,
et M. PICHOT, Professeur,

M. BOUDIN, Professeur,

M. CHALUT, Professeur.

PLAN

Introduction

Généralités :

- I. Toxoplasme et toxoplasmose**
- II. Toxoplasmose humaine**

Techniques et méthodes

Résultats

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

Il est bien établi que la toxoplasme est une cause importante de lésions oculaires chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte. Cependant, la grande fréquence des infections asymptomatiques dans la population normale rend difficile la confirmation d'un diagnostic étiologique précis : les enquêtes faites dans la Région Parisienne donnent un résultat positif pour près de 90 % des adultes, ce qui prouve un contact antérieur du sujet avec le parasite. Par conséquent, une lésion oculaire, quelle qu'en soit l'origine, a neuf chances sur dix de coïncider avec la présence d'anticorps toxoplasmiques dans le sérum du sujet. Un diagnostic reposant sur le seul examen du sérum est donc incertain. Dans certaines conditions, le doute peut être levé par l'examen immunologique comparatif du sérum et de l'humeur aqueuse, lorsqu'il démontre l'existence d'une production locale d'anticorps spécifiques. Cette production se traduit par la richesse particulière en anticorps toxoplasmiques des gamma-globulines des milieux intra-oculaires comparativement à celle du sérum.

Actuellement, c'est l'hypothèse de Frenkel qui apparaît la plus plausible pour expliquer l'évolution cyclique et récidivante de la plupart des choriorétinites toxoplasmiques de l'adulte. Pour cet auteur, elles sont liées à la persistance prolongée d'antigènes sous forme de kystes parasitaires au repos dans le tissu rétinien. Les toxoplasmes enkystés sont bien tolérés par les tissus : tant que la membrane kystique est intacte, ils ne provoquent aucune réaction inflammatoire. Si cette membrane se rompt, de l'antigène est libéré. Comme l'hôte est immun, allergique aux antigènes parasitaires, une réaction d'hypersensibilité retardée se développe. Il se forme une zone d'œdème et d'inflammation suivie de nécrose cellulaire limitée qui évoluera spontanément vers la cicatrisation. Les kystes étant trop petits pour être vus par l'ophtalmoscope, la démonstration de ce mécanisme n'a pas été faite pour le toxoplasme lui-même, mais pour un parasite très voisin du toxoplasme, *Besnoitia Jellisoni*. Ses kystes sont volumineux et visibles à l'ophtalmoscope, et Frenkel a pu observer la succession complète des faits dans la rétine du Hamster. Les conditions de survenue de la choriorétinite toxoplasmique correspondent bien à cette hypothèse : il s'agit, en règle, de sujets infestés de longue date, leur titre d'anticorps protecteurs dans le sérum est le plus souvent faible ou médiocre ; de plus, ce titre est stable entre deux prélèvements. Les troubles oculaires débutent brutalement. Au premier examen, l'ophtalmologiste constate un bouton choriorétinien œdémateux ; celui-ci est soit isolé, soit coexistant avec des cicatrices pigmentées anciennes témoignant d'autres poussées antérieures.

Un délai d'une ou deux semaines est nécessaire pour déceler la production locale d'anticorps. Ceux qui apparaissent dans l'humeur aqueuse sont sans doute produits par les cellules immunocompétentes spécifiques présentes dans les procès ciliaires. L'antigène libéré au niveau de la lésion a stimulé ces cellules.

Il faut des conditions favorables pour mettre en évidence la production d'anticorps :

- Le titre des anticorps sériques doit être suffisamment abaissé ;
- La production locale d'anticorps doit être suffisamment stimulée ;

ceci pour que le seuil de sensibilité des réactions soit franchi et que l'écart noté soit significatif.

C'est ainsi que le test de l'humeur aqueuse reste généralement négatif ou non significatif chez certains sujets atteints d'une toxoplasmose oculaire : ceux porteurs d'une lésion cicatricielle ancienne parce qu'il n'y a pas de stimulation antigénique locale à ce stade et, à l'opposé, ceux dont la lésion s'accompagne d'une réaction immunologique générale très marquée (localisation contemporaine de la primo-infection en particulier). Si les anticorps sont à un niveau élevé dans tout l'organisme, la différence entre les titres du sérum et de l'humeur aqueuse ne peut plus être appréciée.

La mise en évidence d'une production intra-oculaire d'anticorps va signifier deux choses : d'abord elle affirme le diagnostic. La lésion qui évolue actuellement est bien une toxoplasmose oculaire. Ensuite, elle permet de préciser que cette lésion n'est pas contemporaine d'une infection récente. Au contraire, elle traduit la rechute locale d'une toxoplasmose généralisée ancienne qui est parvenue au stade chronique. Ceci est vrai même dans les cas où, cliniquement, la localisation chorio-rétinienne est isolée, développée récemment et sans cicatrice préexistante.

Un examen d'humeur aqueuse significatif veut donc dire qu'une toxoplasmose chronique vient de se traduire par des lésions locales. Il nous est apparu que l'étude d'ensemble des cas de toxoplasmose oculaire examinés au laboratoire et des cas pour lesquels l'examen a été probant pourrait nous renseigner sur l'épidémiologie des rechutes de toxoplasmose chronique.

Nous avons, en particulier, voulu préciser s'il existait une prédominance selon le sexe et si certains âges étaient particulièrement exposés.

GENERALITES

I. — Le toxoplasme et la toxoplasmose, rappel biologique

Le parasite : ce protozoaire a été découvert en 1908 par Nicolle et Manceaux chez un rongeur tunisien, le gondii. Ce parasite est susceptible d'infester la plupart des espèces homéothermes, mammifères et oiseaux.

Il a une forme en croissant de 7 à 9 microns de long et son organisation cellulaire est assez complexe, avec un noyau parfaitement individualisé, une membrane cellulaire, une extrémité antérieure éfilée et fonctionnellement différenciée qui est appelée conoïde. Le microorganisme est mobile et susceptible de pénétrer activement dans les cellules de l'hôte. C'est en effet un parasite intra-cellulaire obligatoire, c'est-à-dire qu'il ne peut se multiplier qu'à l'intérieur de cellules vivantes. Tous les essais de culture sur milieux artificiels ont échoué.

Après sa pénétration dans la cellule, il va se multiplier selon un processus décrit par Goldman sous le nom d'endobryogénie, terme auquel le nom d'endogénie est souvent préféré. Cette endogénie est un bourgeonnement interne de deux cellules filles à l'intérieur de la cellule mère. Le premier signe de ce bourgeonnement est l'apparition de deux conoïdes situés au voisinage du noyau de la cellule en cours de division.

Cette multiplication à l'intérieur de la cellule de l'hôte peut conduire à deux formes différentes du parasite. Dans un cas, ce sont des formes individualisées en forme de croissants libres, susceptibles, après rupture de la cellule où ils se sont développés, d'envahir des cellules nouvelles. C'est la forme végétative, encore appelée **trophozoïte** du toxoplasme. Elle est caractéristique du stade initial aigü de l'infestation, ce type de multiplication s'arrêtant en général dès que l'hôte est immunisé.

Dans l'autre cas, les parasites restent accolés et forment des amas sphériques. Ces amas s'entourent bientôt d'une membrane et les individus qui les composent se chargent en glycogène :

Ce sont les **kystes tissulaires**, qui sont capables de survivre pendant de longues années, même chez les animaux immuns, à la suite de l'infection. A la différence des trophozoïtes qui provoquent la nécrose des cellules où ils se sont multipliés, les kystes sont parfaitement bien tolérés par les tissus ; ils ne déclenchent aucune réaction inflammatoire à leur voisinage.

L'identité exacte de ce parasite vient d'être récemment découverte à la suite des travaux de Hutchinson en Ecosse, de Work au Danemark, de Frenkel et Dubey aux Etats-Unis, de Piekasky en Allemagne. En fait, il ne s'agit pas d'une espèce indépendante. Le toxoplasme est le merozoïte, c'est-à-dire la forme d'invasion d'un coccidie, *Isospora Bigemina*, décrite chez le chat en 1894.

La multiplication sexuée de cette coccidie s'effectue seulement dans l'intestin du chat et de quelques autres félins. Cette multiplication aboutit à la formation d'un oocyste. Celui-ci est éliminé dans les fèces du chat et est susceptible de résister dans le milieu extérieur. Il contient deux spores, contenant chacune quatre sporozoïtes qui, ingérés par un hôte nouveau, se transforment en forme d'invasion, ou merozoïte.

Les merozoïtes d'*Isospora Bigemina* ont la propriété particulière de pouvoir se multiplier même chez des hôtes non spécifiques. Tous les homéothermes sont susceptibles de les héberger et représentent donc en somme l'hôte intermédiaire de ce parasite spécifique du chat. De plus, ce merozoïte capable d'une multiplication asexuée dans les tissus des hôtes non spécifiques peut passer d'un hôte non spécifique à un autre par divers mécanismes, en particulier par transmission congénitale et par ingestion ou par contamination directe. La transmission du toxoplasme se fait donc par trois mécanismes principaux :

— La transmission congénitale de la mère au fœtus par voie trans-placentaire, qui a été connue la première ;

— Les deux autres modes sont des contaminations alimentaires, qui peuvent se faire soit à partir de kystes musculaires présents chez les animaux infectés (ce mode de contamination joue pour les carnivores et pour les omnivores), soit à partir du réservoir tellurique et des oocystes persistants dans le sol. Ce mode de contamination est celui qui permet l'infestation des animaux herbivores.

On appelle donc toxoplasmose l'évolution de cette forme d'invasion de coccidie, c'est-à-dire de ce merozoïte d'isospore, chez un hôte non spécifique.

La porte d'entrée du toxoplasme est directement intraveineuse par les vaisseaux ombilicaux dans la transmission congénitale, ou intestinale dans tous les autres cas lorsque l'infection est alimentaire, que ce soit à partir des kystes musculaires ou à partir des oocystes telluriques. La forme d'invasion pénètre dans les cellules du duodenum ou de l'intestin grêle. De là, elle passe dans la circulation générale et se dissémine dans tout l'organisme par voie lymphatique et sanguine. Tant que l'hôte n'est pas immun, la multiplication se poursuit activement dans les cellules par endobiogénie, surtout dans celles du système réticulo-endothélial. L'hôte acquiert alors une immunité dont le résultat est d'arrêter cette multiplication des trophozoïtes et de laisser seulement persister et se développer les kystes tissulaires. Ceux-ci sont surtout présents dans les muscles, dans l'encéphale et dans ses dépendances.

Pour la toxoplasmose, on peut ainsi décrire deux phases :

— Tout d'abord un **stade aigu initial** où les trophozoïtes se sont multipliés librement dans l'organisme d'un hôte non immunisé ;

— Ensuite un **stade chronique ou latent** ; chez un animal immun, les parasites enkystés persistent seuls.

L'immunité contre la toxoplasmose est à la fois humorale et cellulaire. L'immunité humorale comporte des anticorps circulants. Les plus importants sont les anticorps protecteurs qui lysent le parasite en présence de complément. Cette lyse parasitaire est l'explication du phénomène décrit par Sabin et Feldman en 1948 sous le nom de dye-test. Elle sert de base à la principale des réactions sérologiques du diagnostic de la toxoplasmose. Les anticorps antitoxoplasmiques peuvent encore être mis en évidence par fixation du complément, par hémagglutination conditionnée, par précipitation des antigènes solubles ou encore par agglutination directe des corps parasitaires.

Il semble que ces anticorps circulants jouent en fait un rôle minime dans la protection de l'hôte contre les formes végétatives du parasite. En effet, l'immunité passive par injection à un animal neuf de sérum immun ne protège que très partiellement celui-ci contre l'injection de toxoplasmes virulents. D'autre part, les vaccins tués ne confèrent pas une immunité solide. L'immunité contre le toxoplasme est liée à la persistance de parasites vivants ; c'est une **prémunition**. Frenkel a pu démontrer que le mécanisme principal de résistance des hôtes immuns contre le toxoplasme est en fait lié à l'immunité cellulaire. Il a montré que l'immunité adoptive, c'est-à-dire le transfert de cellules immunes d'un hôte à un autre, confère à celui-ci une résistance totale vis-à-vis de l'inoculation de toxoplasmes. Cette immunité cellulaire est liée au phénomène d'hyper-sensibilité retardée vis-à-vis des antigènes parasitaires.

II. — Toxoplasmose humaine, rappel épidémiologique et clinique

Cette affection est universellement répandue et plus ou moins fréquente selon les populations. C'est une affection la plus souvent asymptomatique ; les formes accompagnées de manifestations cliniques sont rares. La source d'infection est celle commune à tous les animaux omnivores ; elle est essentiellement alimentaire. Il s'agit de l'une ou de l'autre des deux formes de résistance du parasite : soit le kyste tissulaire qui est l'origine la plus fréquente de l'infection dans les populations qui ont l'habitude de consommer la viande insuffisamment cuite ou crue ; soit l'ocyste quand il arrive que les aliments soient consommés souillés de terre ; ceci est surtout vrai dans les pays aux climats humides, tempérés ou chauds, et pour les populations vivant dans de mauvaises conditions

d'hygiène. De plus, lorsque la phase initiale parasitémique de l'infection acquise — qu'elle soit apparente ou asymptomatique — survient chez une femme enceinte, le toxoplasme risque d'être transmis au fœtus et l'enfant de naître avec une infection congénitale.

Cette infection est particulièrement fréquente dans nos régions. Ceci est lié aux habitudes carnivores de nos populations et à la consommation de viande saignante, la viande de bœuf, de cheval et surtout de mouton étant très souvent porteuse de kystes parasitaires.

Si l'on suit la courbe de prévalence des sujets porteurs d'anticorps dans la population, on voit que l'infection est rarement survenue avant l'âge de 1 an ; mais que, dès l'âge de 2 ans, 10 % des sujets ont été infectés ; à 7 ans environ, 50 % de la population a déjà été infectée ; et 90 % des adultes sont porteurs d'anticorps témoignant d'une infection passée.

Les manifestations cliniques de la toxoplasmose sont rares dans l'espèce humaine. **L'infection acquise est totalement asymptomatique dans plus de la moitié des cas.** Lorsqu'il survient quelques manifestations, elles sont le plus souvent très discrètes. Elles se bornent à des adénopathies torpides qui passent souvent inaperçues. Ailleurs, elle font poser le diagnostic différentiel avec des maladies ganglionnaires chroniques. Ces polyadénopathies s'accompagnent volontiers d'une neutropénie. Plus rarement, au début de l'infection, la maladie s'accompagne d'un peu de fièvre et d'un syndrome mononucléosique, simulant la mononucléose infectieuse. Mais la réaction de Paul et Bunuel est négative.

Les formes graves de toxoplasmose acquise sont exceptionnelles. Quelques-unes sont dues à des contaminations de laboratoire massives par une souche virulente. Mais la plupart des cas publiés sont survenus chez des sujets présentant un déficit immunitaire, qu'il s'agisse d'une maladie maligne traitée par des immuno-suppresseurs ou de sujets ayant une immuno-suppression pour une greffe d'organe, ou enfin d'enfants porteurs d'une carence immunitaire (chez les agamma-globulinémiques en particulier). Dans ces cas de toxoplasmose acquise grave, les localisations sont surtout myocardiques et encéphalitiques. Anatomiquement, l'encéphalite toxoplasmique est caractérisée par la présence de foyers nécrotiques. **Il faut noter que dans ces formes de toxoplasmose acquise, dans les formes bénignes aussi bien que dans les formes plus graves, la chorioretinite est rare. L'atteinte uvéale n'est pas une manifestation fréquente de la toxoplasmose acquise.**

L'infection congénitale est beaucoup plus souvent grave. C'est sans doute d'ailleurs parce qu'elle touche un être encore immunitairement immature, fœtus ou nouveau-né. Il en existe plusieurs aspects : une forme généralisée où l'atteinte hépatique est extrêmement importante avec parasitémie et une forme à localisation essentiellement encéphalitique, parfois évidente dès la naissance, plus souvent torpide. Elle se traduit par l'apparition progressive d'une hydrocéphalie. **Dans la maladie congénitale, l'atteinte oculaire est extrêmement fréquente,** associée aux signes d'infection généralisée ou à l'atteinte encéphalitique. Il y a également des cas de toxoplasmose congénitale où l'atteinte oculaire est en apparence isolée. Elle est alors découverte soit précocement lorsque les troubles visuels ont entraîné l'apparition d'un strabisme, soit plus tard à l'âge scolaire à l'occasion d'un examen systématique du fond d'œil pour des troubles de la vue, soit enfin à l'adolescence ou chez le jeune adulte à l'occasion d'une rechute de chorioretinite toxoplasmique congénitale. **L'atteinte oculaire est donc extrêmement caractéristique de la toxoplasmose congénitale.** Mais aussi bien dans la toxoplasmose congénitale que dans l'infection acquise, il y a des formes complètement inapparentes. La toxoplasmose congénitale est subclinique chez plus de la moitié des nourissons atteints.

MATERIEL ET METHODES

I. — Population étudiée

L'étude a porté sur l'ensemble des examens d'humeur aqueuse demandés au laboratoire de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul pour le diagnostic de toxoplasmose oculaire. Ces examens provenaient souvent d'hôpitaux de Paris ou de cliniques ophtalmologiques de la Région Parisienne. Un bon nombre d'entre eux viennent aussi de cliniques ophtalmologiques de diverses autres régions de France.

En principe, il est demandé que chaque examen soit accompagné d'une fiche de renseignements comportant l'âge du malade, le sexe, ainsi que le caractère clinique des lésions et si possible le début des troubles présentés, mais assez souvent ces renseignements ne sont pas fournis.

Dans la plupart des cas, la ponction de la chambre antérieure est faite par l'ophtalmologiste après qu'il ait eu connaissance des résultats de l'examen du sérum. Mais dans quelques cas, il est arrivé que l'examen du sérum n'ait pas été fait avant la ponction de la chambre antérieure. Dans ces cas, le sérum et l'humeur aqueuse étaient adressés simultanément au laboratoire.

Cette population est donc sélectionnée sur deux critères. Tout d'abord **l'existence de lésions oculaires** qui ont pu faire penser au clinicien qu'il s'agissait d'une toxoplasmose. Par ailleurs, le plus souvent mais pas toujours, **l'existence d'anticorps sériques** contre cette parasitose qui rendait plausible l'hypothèse clinique de toxoplasmose oculaire. Dans cette population, tous les groupes d'âge ont été représentés, mais délibérément nous avons exclus de l'étude les sujets âgés de moins de 5 ans. Ceci afin de ne pas prendre en considération les cas patents de toxoplasmose congénitale du nourrisson ou du petit enfant.

II. — Méthodes

L'examen biologique comparatif du sérum et de l'humeur aqueuse comporte d'une part le dosage des anticorps toxoplasmiques, d'autre part celui des gamma-globulines G.

L'examen sérologique :

Les anticorps toxoplasmiques sont recherchés et titrés par le test de lyse parasitaire. C'est une modification du dye-test de Sabin et Feldman (1948). L'épreuve consiste à mettre en contact des dilutions progressives du sérum et de l'humeur aqueuse avec des parasites vivants. Il faut en plus du sérum humain frais négatif qui apporte le complément appelé encore facteur accessoire de la réaction de Sabin et Feldman. On détermine pour quelle dilution est obtenue la dose léthale 50 (DL 50), c'est-à-dire la dose du sérum testé lytique pour 50 % des parasites. Depuis 1968, les résultats du laboratoire sont traduits en unités internationales, par comparaison avec le sérum standard préparé par les soins de l'Organisation mondiale de la Santé. Le **titre** est donc rendu en **unités** et se définit comme le **nombre d'unités internationales par ml** du sérum ou de l'humeur étudiés.

Le dosage des gamma-globulines (IgG) :

La petite quantité d'humeur aqueuse disponible rend particulièrement utiles les dosages immunologiques des gamma-globulines par précipitation quantitative contre un sérum de lapin anti-gamma-globulines humaines. Il est préférable d'utiliser un sérum de lapin dont l'électrophorèse a montré préalablement qu'il est essentiellement actif contre les immunoglobulines G.

Deux méthodes ont été successivement employées au laboratoire. D'abord une méthode de précipitation en milieu liquide. On utilisait des dilutions progressives de l'humeur aqueuse d'une part et du sérum du

malade d'autre part ; 20 micro-litres de chacune de ces dilutions étaient mélangés avec 20 micro-litres du sérum antiglobulines humaines. Les mélanges étaient introduits ensuite dans des tubes capillaires de 2 ml de diamètre. Les deux extrémités de ces tubes capillaires étaient scellées et les tubes étaient gardés en position verticale pendant 24 heures à 37°. Le précipité formé se rassemble au niveau du ménisque inférieur. D'après les derniers tubes de chacune de ces dilutions de sérum et de l'humeur aqueuse qui montre un précipité visible, on peut déduire la concentration respective en globulines de ces deux liquides.

Cette méthode a été abandonnée au profit d'une méthode de précipitation en milieu gelosé, inspirée de la méthode générale de Oudin. Elle a été appliquée au dosage des gamma-globulines du sérum et du liquide céphalorachidien par Huntley. Elle consiste à préparer un mélange d'antiglobulines de lapin avec de l'agarose à 0,3 %. La concentration optimale du sérum de lapin anti-humain dans l'agarose doit être déterminée préalablement pour chacun des sérums réactifs. On dispose ainsi de tubes de verre calibrés contenant les sérums anti-gamma-globulines humaines gelosés. Le sérum du malade dilué au 1/100^e et l'humeur aqueuse sont déposés à la surface de la gélose. Parallèlement, on fait une série de tubes témoins avec des solutions de gamma-globulines. Après 72 heures à 37°, la hauteur du précipité qui s'est formé dans le milieu gelosé est mesurée. Par comparaison du précipité de l'humeur aqueuse avec les précipités dans les tubes témoins, on peut déterminer la concentration en gamma-globulines dans l'humeur aqueuse. En procédant de même, on peut également calculer la concentration en gamma-globulines du sérum du malade.

Définition de la charge immunitaire du sérum et de l'humeur aqueuse et du coefficient anticorps de l'humeur aqueuse :

La charge immunitaire est le nombre d'unités d'anticorps par gramme d'immunoglobulines G. Par exemple, si le titre d'un sérum positif est de 100 unités par ml et si sa teneur en gammaglobulines G est de 10 g par litre, sa charge immunitaire sera de

$$\frac{100 \text{ U} \times 1\,000 \text{ (ml)}}{10 \text{ (g)}} = 10\,000 \text{ unités par gramme.}$$

Si le titre d'une humeur aqueuse est de 0,5 unités par ml et si sa teneur en IgG est de 25 mg par litre, sa charge immunitaire sera de

$$\frac{0,5 \text{ U} \times 1\,000 \text{ (ml)}}{0,025 \text{ (g)}} = 20\,000 \text{ unités par gramme.}$$

La détermination de la charge immunitaire permet donc de comparer les résultats sérologiques du sérum et de l'humeur aqueuse ou de n'importe quel fluide de l'organisme, en faisant abstraction de la concentration respective en protéines dans ces différents liquides. Le coefficient anticorps de l'humeur aqueuse est le rapport entre la charge immunitaire de l'humeur aqueuse et celle du sérum. Si sa valeur est de 1, on peut dire qu'il n'y a pas de différence entre le degré d'immunité humorale de l'humeur aqueuse et celle de l'ensemble de l'organisme représenté par le sérum. Si par contre le coefficient anticorps est supérieur à 1, c'est que des anticorps spécifiques sont élaborés localement et sont augmentés d'une façon appréciable dans l'humeur aqueuse.

La précision des mesures a évidemment varié avec les années. Dans les premières publications du laboratoire, on avait admis qu'un coefficient anticorps de 8 était largement significatif. Avec un coefficient de 4 il y avait déjà une grande probabilité en faveur d'une production locale d'anticorps. Avec l'expérience et l'amélioration des techniques de dosage, ces critères s'avèrent beaucoup trop sévères. Une étude critique de la précision de la méthode des mesures a été faite. Des dilutions diverses d'un même sérum ont été soumises à des mesures de charge immunitaire dans une même série de détermination d'anticorps et de gammaglobulines G. 95 % des mesures (4 écarts-type de la valeur moyenne) se sont trouvés compris entre 0,75 et 1,35 fois cette valeur moyenne. **Autrement dit, avec la précision actuelle des mesures, un coefficient de 2 est déjà significatif.**

Comme la précision n'était pas aussi bonne au cours des premiers examens qu'elle l'est actuellement, nous avons retenu pour la discussion des résultats deux valeurs différentes du coefficient anticorps de l'humeur aqueuse. D'une part les valeurs au moins égales à 4, où l'on peut considérer au moins dans l'ensemble, que l'existence d'une production locale intra-oculaire de l'anticorps est démontrée. D'autre part les coefficients d'une valeur au moins égale à 2, pour lesquels on peut considérer que cette production locale d'anticorps, si elle n'est pas absolument certaine dans tous les cas, est au moins extrêmement probable.

RESULTATS

2.030 fiches au total ont été dépouillées. Nous en avons exclu 52 concernant des enfants de 0 à 4 ans porteurs de lésions oculaires de toxoplasmose congénitale. Ces enfants ne sont pas compris dans notre étude.

Nous allons donc conserver seulement 1 978 fiches des malades âgés de plus de 5 ans et nous présenterons et discuterons successivement les points suivants :

- a) la fréquence des réactions positives, quel que soit leur titre dans le sérum,
- b) la fréquence des réactions de titre élevé dans le sérum,
- c) enfin la fréquence des réactions significatives dans l'humeur aqueuse.

Nous présenterons pour cela deux groupes de résultats :

- ceux pour lesquels le coefficient était supérieur ou égal à 4
- ceux pour lesquels le coefficient anticorps de l'humeur aqueuse était supérieur ou égal à 2.

La fréquence des réactions positives de sérum et de l'humeur aqueuse sera discutée successivement en fonction

- du sexe,
- de l'âge,
- des indications cliniques fournies avec la demande d'examen.

Chacun de ces groupes de résultats sera discuté isolément.

TABLEAU 1

AGE	♀			♂			TOTAL		
	N	positifs		N	positifs		N	positifs	
		n	%		n	%		n	%
5 - 9	62	50	80	45	35	77	113	89	78
10-14	88	81	92	84	72	85	177	158	89
15-19	142	131	92	122	111	90	274	251	91
20-24	108	105	97	108	91	84	227	204	89
25-29	94	86	91	120	106	88	227	202	88
30-39	171	163	95	211	195	92	397	371	93
40-49	104	91	92.5	110	102	93	465	433	93
50-59	57	56		75	71				
60-69	48	46		31	28				
≥ 70	19	18		10	10				
Age inconnu	39	35	89	43	35	81	98	84	85
TOTAL	932	862	92.4	959	856	89.2	1978	1792	90.5

Résultats de l'examen du sérum chez 1978 malades âgés de plus de 5 ans qui ont subi une P.C.A.

Répartition des tests positifs (tous titres) en fonction de l'âge et du sexe.

TABLEAU I

Ce tableau relève la fréquence des réactions sérologiques positives dans chacun des groupes d'âge selon qu'il s'agit de sujets du sexe féminin ou masculin. Il faut remarquer que dans la colonne « Total », les chiffres sont parfois supérieurs à la somme des chiffres des colonnes « Hommes » et « Femmes ». Ceci est dû à ce que certaines fiches incomplètes ne comportaient pas d'indication précise du sexe ou du prénom du sujet et à l'ambiguïté de certains prénoms.

On voit qu'au total la fréquence des sujets ayant des réactions positives est voisine de 90 %, ceci dans l'un et l'autre sexe. Cette fréquence est sensiblement la même dans tous les groupes d'âge, à l'exception du plus jeune (5 à 9 ans), où elle est voisine de 80 %.

Cette grande fréquence des réactions positives dans la population étudiée est évidemment liée à la sélection. Tout d'abord il s'agit de sujets porteurs de lésions oculaires. Or nous savons que la prévalence des sujets présentant des anticorps contre les toxoplasmes est plus grande chez les sujets porteurs de lésions oculaires que dans la population normale.

Mais surtout la sélection sérologique a dû jouer pour expliquer cette grande prévalence. Elle traduit essentiellement le fait que les ophtalmologistes ont généralement demandé le test sanguin avant de pratiquer la ponction de chambre antérieure et qu'ils ne nous ont pas demandé d'examiner l'humeur aqueuse lorsque la sérologie était négative. Cette exploration a été dans l'ensemble réservée aux malades dont la sérologie était positive.

Cependant cette règle n'a pas été absolue puisque nous voyons qu'au total 186 malades ont eu une ponction de chambre antérieure et un examen de l'humeur aqueuse, alors que le dye-test du sérum était négatif. Il faut noter que parmi ces 186 cas, aucun test positif n'a été rencontré dans l'humeur aqueuse, ce qui prouve l'inutilité d'explorer l'humeur aqueuse d'un sujet dont le sérum est parfaitement négatif.

Comme conséquence de cette constatation, nous allons délibérément exclure les 186 malades à sérologie négative des discussions ultérieures. Nous conserverons seulement les patients qui avaient un test positif dans le sérum. **La population qui sera étudiée maintenant se définit donc par deux critères :**

- d'une part la présence d'anticorps contre la toxoplasmose,
- d'autre part la présence de lésions oculaires.

TABLEAU 2

AGE	♀			♂			TOTAL		
	+	FORTEMENT +		+	FORTEMENT +		+	FORTEMENT +	
		N	%		N	%		N	%
5-9	50	6	12	35	5	14	89	11	12
10-14	81	3	3	72	2	2	158	5	3
15-19	131	5	3	111	4	3	251	12	4
20-24	105	4	3	91	2	2	204	6	2
25-29	86	7	8	106	8	7	202	16	7
30-39	163	13	7	195	11	6	371	25	6
40-49	91	6	6 %	102	3	2 %	433	22	5 %
50-59	56	2		71	2				
60-69	46	6		28	0				
≥ 70	13	1		10	0				
AGE INCONNU	35	1	2	35	1	2	84	3	3
TOTAL	862	54	6.2 %	856	38	4.4 %	1792	100	5.5 %

Résultats de l'examen du sérum chez 1792 patients * âgés de plus de 5 ans : fréquence des tests fortement positifs dans le sérum en fonction de l'âge et du sexe.

* Leur réaction sérique de toxoplasmose étant positive une P.C.A. a été faite chez ces patients.

TABLEAU II

Il relève parmi les 1792 sujets ainsi définis ceux qui avaient un titre sérique élevé au moins égal à $1/1000^*$, c'est-à-dire de l'ordre de 300 unités par ml.

Il y en a eu au total 100 soit 5,5 % de l'ensemble des sujets ayant des réactions sérologiques positives.

On note une petite différence entre les sexes : 6,2 % dans le sexe féminin contre 4,4 % dans le sexe masculin, mais le test du X^2 appliqué à cette différence montre qu'elle n'est pas significative.

Une chose frappe en examinant ce tableau, c'est son homogénéité. Pratiquement dans tous les groupes d'âge on retrouve une proportion sensiblement analogue, voisine de 5 %, de réactions fortement positives parmi ces sujets porteurs d'anticorps contre le toxoplasme. Le groupe le plus jeune de 5 à 9 ans s'en différencie à peine avec 12 % de tests fortement positifs.

Ceci doit être rapproché de ce que l'on observe dans la population normale de la région parisienne. Deux choses seraient à considérer. D'une part la prévalence de l'infection, c'est-à-dire la proportion de sujets ayant des anticorps du fait d'un contact antérieur plus ou moins lointain avec le parasite. D'autre part l'incidence de l'infection qui se reflète sensiblement dans la fréquence des réactions fortement positives.

Si l'on examine la courbe de prévalence des sujets porteurs d'anticorps dans la population normale on s'aperçoit que ceux-ci sont rares avant l'âge de 1 an ; puis qu'à partir de 1 an leur nombre va s'accroissant progressivement : 50 % de la population environ est infectée à l'âge de 7 ans et chez l'adulte 80 à 90 % environ.

Si à présent nous examinons parmi ces sujets porteurs d'anticorps observés dans la population générale quelle proportion a des réactions fortement positives, on s'aperçoit qu'il y a de très grandes différences selon les groupes d'âge. Pour les groupes les plus jeunes, pratiquement toutes ou au moins la grande majorité des réactions positives atteignent des titres élevés. Ceci s'explique facilement par une date relativement récente de l'infection. Cette proportion de réactions fortement positives dans l'ensemble des sujets ayant des anticorps diminue progressivement avec l'âge et chez l'adulte elle n'est plus que de l'ordre de 3 à 5 %.

La population étudiée, celle des porteurs de lésions oculaires, se distingue donc de la population générale en ce sens que la part relative des sujets ayant des anticorps de titre élevé traduisant une infection relativement récente y est minime et qu'elle reste à peu près constante dans tous les groupes d'âge.

TABLEAU 3

AGE	♀			♂			TOTAL		
	N +	H.A. C ≥ 4		N +	H.A. C ≥ 4		N +	H.A. C ≥ 4	
		n	%		n	%		n	%
5-9	50	9	18	35	6	17	89	17	19
10-14	81	28	34	72	16	22	158	45	28.4
15-19	131	48	36	111	34	30	251	83	33
20-24	105	29	27	91	20	21	204	50	24
25-29	86	23	26	106	22	20	202	49	24
30-39	163	30	18	195	39	20	371	71	19
40-49	91	5	5	102	4	3.9	433	17	3.9%
50-59	56	5	8	71	1	1.4			
60-69	46	1	2	28	0	0			
≥ 70	18	1	5	10	0	0			
AGE INCONNU	35	11	31	35	0	0	84	15	17.8
TOTAL	862	190	22 %	856	142	16.5 %	1792	347	19.3%

Fréquence des examens d'humeur aqueuse démontrant une production locale d'anticorps (C ≥ 4) parmi 1792 malades ayant des anticorps sériques et ayant subi une P.C.A.
Répartition selon l'âge et le sexe.

TABLEAU III

Ce tableau présente les résultats d'examens d'humeur aqueuse, en séparant ceux où le coefficient déterminé a eu une valeur au moins égale à 4, c'est-à-dire démonstrative d'une production locale intra-oculaire d'anti-corps.

L'ensemble des 1792 examens est divisé en fonction du sexe et de l'âge. De plus dans chacun des groupes, la première colonne indique le nombre d'examens effectués, la seconde colonne le nombre de coefficients supérieurs à 4, enfin la dernière colonne la proportion de ces examens pour 100.

On voit que dans l'ensemble sur les 1792 examens, 347 ont montré des coefficients supérieurs ou égaux à 4, c'est-à-dire environ 19 %. Cette proportion varie de l'un à l'autre sexe. Elle est de 22 % sur 862 femmes contre 16,5 % sur 856 hommes. Cette différence est largement significative puisque le test du X^2 appliqué atteint une valeur de 8,57, soit une probabilité inférieure à 1 %. A cette différence significative selon les sexes, se superpose une différence importante selon les groupes d'âge. Entre 5 et 9 ans on voit que la proportion d'examens significatifs a été de 19 %. Par la suite elle augmente, pour atteindre un maximum de 33 % chez l'adolescent de 15 à 19 ans. Puis elle s'abaisse progressivement : entre 40 et 72 ans, la proportion d'examens significatifs n'est plus que de 17 sur 433 soit 3,9 %.

TABLEAU 4

AGE	♀			♂			TOTAL		
	N +	C ≥ 2		N +	C ≥ 2		N +	C ≥ 2	
		n	%		n	%		n	%
5-9	50	18	36	35	11	31	89	31	34
10-14	81	32	39	72	18	25	158	51	32
15-19	131	57	43	111	43	38	251	101	40
20-24	105	36	34	91	30	32	204	68	33
25-29	86	29	33	106	24	22	202	57	28
30-39	163	37	22	195	44	22	371	84	22
40-49	91	8	8	102	7	6	433	33	7
50-59	56	7	12	71	4	5			
60-69	46	5	10	28	1	3			
≥ 70	18	1	5	10	0	0			
AGE INCONNU	35	11	31	35	3	8	84	18	21
TOTAL	862	241	27.9%	856	185	21.6%	1792	443	24.7%

Fréquence des exanens d'humeur aqueuse donnant un coefficient $C \geq 2$ parmi les 1792 sujets.

Répartition selon l'âge et le sexe

TABLEAU IV

Le tableau IV est construit de façon analogue au tableau III, mais il tient compte de tous les examens où le coefficient anticorps de l'humeur aqueuse a été supérieur ou égal à 2. Il rassemble donc à côté des cas bien confirmés de production intra-oculaire d'anticorps tous ceux où cette production était plus modérée et aussi quelques examens où la réalité de la production intra-oculaire d'anticorps est simplement probable. Au total sur les 1792 malades, 24,7 % montraient un coefficient supérieur ou égal à 2. Avec ce critère de sélection nous retrouvons les caractéristiques déjà notées dans le tableau précédent.

Il y a des variations importantes selon les groupes d'âge. La proportion est en effet de 34 % dans le groupe de 5 à 9 ans. Elle s'élève à un maximum de 40 % dans le groupe de 15 à 19 ans. Puis elle s'abaisse progressivement descendant à 22 % dans le groupe des sujets de 30 à 39 ans, et à 7 % seulement entre 40 et 70 ans.

Ces différences selon l'âge sont hautement significatives. Le test du χ^2 appliqué à l'ensemble atteint une valeur de 120 pour 6 degrés de liberté, ce qui correspond à une probabilité inférieure à 1/1000. On peut donc affirmer qu'il est plus fréquent d'observer une production intra-oculaire d'anticorps chez le sujet jeune. Que l'âge où elle est le plus fréquemment observée correspond à l'adolescence (entre 15 et 19 ans). Que par contre, chez le sujet plus âgé (après 40 ans), elle est assez rare : moins de 7 % des cas.

On retrouve également une différence selon les sexes : 241 examens montrent un coefficient supérieur ou égal à 2 parmi les 862 femmes, soit une proportion très proche de 28 %. Chez les hommes 185 coefficients seulement sont au moins égaux à 2 parmi les 856, soit une proportion de 21 %. Là encore, le test du χ^2 montre que la différence est hautement significative : il atteint une valeur de 9,43 soit une probabilité inférieure à 1/100.

Il faut aussi observer comment évoluent parallèlement ces différences en fonction de l'âge et du sexe :

On voit que dans tous les groupes d'âge, la fréquence est peut-être un peu plus grande dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. Mais elle est minime après l'âge de 30 ans. Elle n'est pas non plus très marquée entre 5 et 9 ans. **Ce sont surtout les groupes d'âge compris entre 10 et 29 ans qui apportent une différence significative entre la fréquence des examens positifs dans le sexe féminin et dans le sexe masculin.** Le groupe des 10 à 14 ans montre une différence particulièrement marquée : dans le sexe féminin, 39 % des examens apportent un coefficient supérieur à 2 tandis que dans le sexe masculin 25 % seulement.

Les données numériques de ce tableau ont été traduites sous forme graphique dans la **figure 1**.

Cette figure comporte des colonnes pour chaque tranche d'âge de 5 ans. La hauteur de la colonne dans chacune des tranches d'âge représente le nombre des examens pratiqués, c'est-à-dire le nombre de cas où l'ophtalmologiste a jugé utile de faire faire des recherches pour prouver une étiologie toxoplasmique. Pour plus de clarté, les tranches d'âge de 30 à 39, de 40 à 49, de 50 à 59, de 60 à 69 et de plus de 70 ans ont été considérées comme formées de 2 tranches d'âge de 5 ans. La partie hachurée des colonnes indique dans chaque groupe la proportion d'examen qui ont montré un coefficient anticorps au moins égal à 2 dans l'humeur aqueuse.

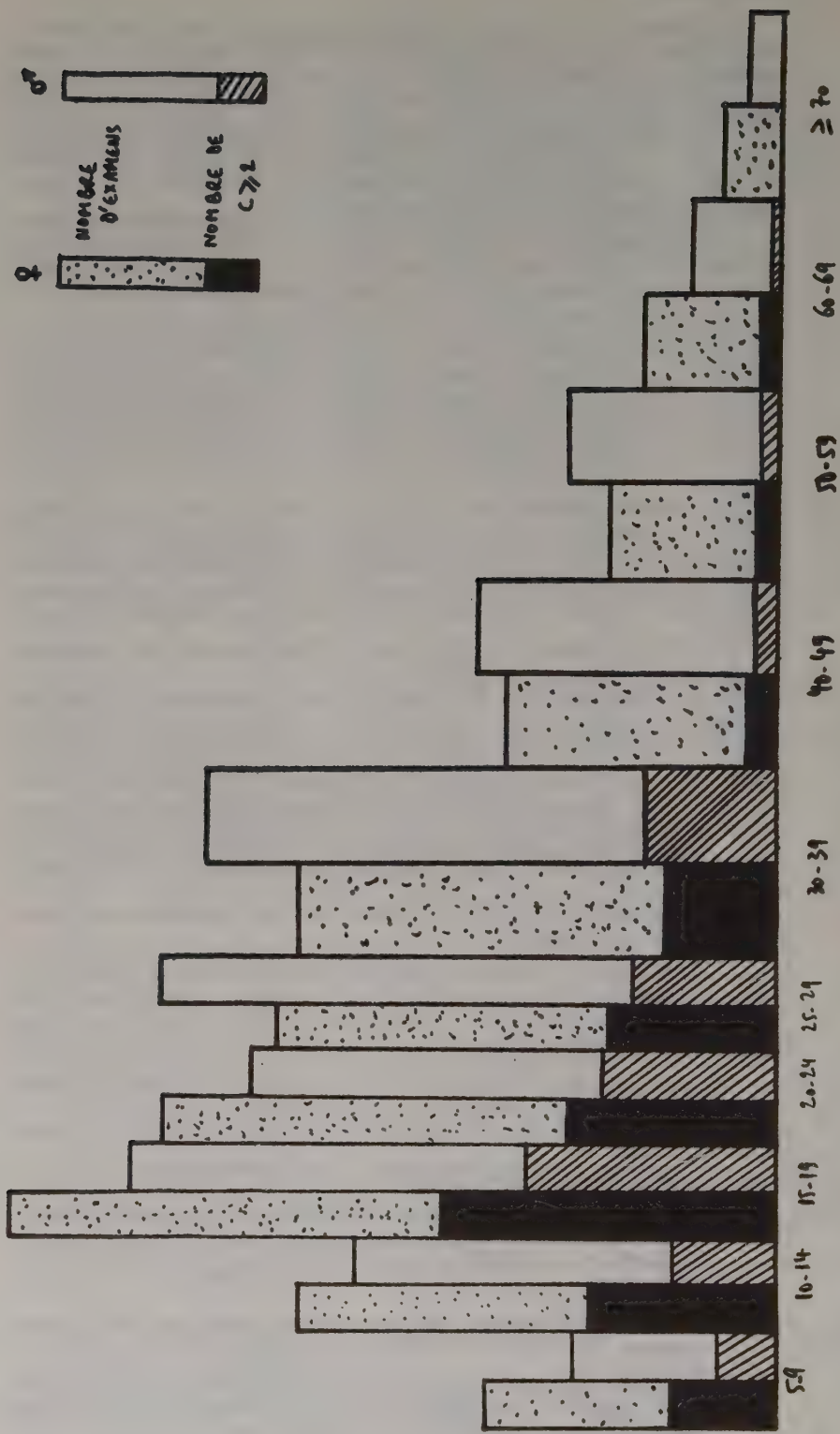
Ce graphique représente donc deux notions différentes :

- tout d'abord la hauteur totale de la colonne indique le nombre des demandes d'examen. Ce nombre est lié à la suspicion clinique par l'ophtalmologiste d'une toxoplasmose oculaire. On voit que ce diagnostic est soupçonné avec une fréquence particulière chez les sujets jeunes. Le maximum de fréquence est atteint dans le groupe de 15 à 19 ans.

Ensuite la toxoplasmose est de moins en moins soupçonnée cliniquement. Le nombre d'examen dans chaque tranche d'âge va diminuant.

- la partie inférieure de la colonne hachurée indique la fréquence avec laquelle les examens confirment ce diagnostic. On voit que cette fréquence passe par les mêmes maxima chez les sujets

FIGURE 1



TRADUCTION GRAPHIQUE DU TABLEAU 4.

jeunes. La décroissance est plus marquée ensuite. Autrement dit, dans l'ensemble, chez les sujets jeunes le diagnostic de toxoplasmose oculaire est souvent suspecté cliniquement et souvent confirmé biologiquement. Au-delà de 40 ans, le diagnostic est moins souvent suspecté cliniquement et parmi ces cas suspects il en est beaucoup moins souvent confirmé biologiquement que chez les sujets jeunes.

Si l'on compare les deux sexes, il est évident qu'avant l'âge de 20 ans il y a une nette prépondérance aussi bien des suspicions cliniques du diagnostic que des confirmations biologiques dans le sexe féminin. Au-delà de l'âge de 25 ans, les deux phénomènes (clinique et biologique) sont à un niveau sensiblement équivalent dans les deux sexes. La constatation d'une différence particulièrement marquée entre les filles et les garçons avant l'âge de 20 ans nous a conduit à détailler plus particulièrement la période comprise entre la 10^e et la 19^e année, ce qui est fait dans le tableau V.

TABLEAU 5

AGE	♀					♂				
	N	C ≥ 2		C ≥ 4		N	C ≥ 2		C ≥ 4	
		n	%	n	%		n	%	n	%
10	15	8	41%	7	35%	11	3	18%	2	16%
11	10	6		5		14	2		2	
12	14	2		2		18	3		3	
13	17	5	41%	5	36%	11	6	29%	6	24%
14	25	11		9		18	4		3	
15	21	10		9		25	6		4	
16	28	15	48%	11	43%	21	13	50%	8	40%
17	24	11		11		19	8		8	
18	26	12		12		22	10		9	
19	32	9	28%	5	15%	24	6	25%	5	20%
TOTAL	212	89	41%	76	35%	183	61	33%	50	27%

Fréquence des examens d'humeur aqueuse donnant un coefficient $C \geq 2$ et $C \geq 4$:

détail de la fréquence relative dans le groupe d'âge 10-19 ans; répartition dans les deux sexes.

TABEAU V

Ce tableau détaille les examens pour chaque année d'âge entre 10 et 19 ans. Nous avons noté côte à côte les coefficients supérieurs à 4 observés et les coefficients supérieurs à 2. Autrement dit les cas où l'examen biologique confirme formellement l'existence d'une production intra-oculaire d'anticorps et le diagnostic et les cas où cette confirmation, sans être aussi certaine, est au moins très probable. Malheureusement, chaque groupe d'âge comporte trop peu de sujets pour être analysé de façon séparée. Nous avons du les rassembler par tranches de trois ans : 10-11-12 ; 13-14-15 ; 16-17-18 enfin.

On voit que quelle que soit la valeur du coefficient retenu, les variations entre les tranches d'âge seraient sensiblement équivalentes. Par contre la différence selon les sexes varie beaucoup d'une tranche d'âge à l'autre. Dans la première tranche (10-11-12 ans) 41 % des examens montrent un coefficient supérieur à 2 pour le sexe féminin et 18 % seulement pour le sexe masculin. Cette différence est significative. Le χ^2 atteint une valeur de 5,14 ce qui correspond à une probabilité inférieure à 5 %.

Dans le groupe suivant (13-14-15 ans) la différence est encore en faveur du sexe féminin : 41 % de coefficients supérieurs ou égaux à 2 contre 29 % pour le sexe masculin. Notons que la différence s'est atténuée. Le χ^2 n'atteint plus ici une valeur significative.

Enfin dans le dernier groupe (16-17-18 ans) la proportion d'examens significatifs, que l'on considère les coefficients supérieurs à 2 ou à 4, est sensiblement la même chez les filles et chez les garçons. Il en est de même d'ailleurs dans la tranche d'âge de 19 ans.

Ces différences sont traduites graphiquement dans la figure 2. La hauteur de la colonne indique le nombre d'examens et la partie inférieure de cette colonne (hachurée ou teintée) la proportion de coefficients au moins égaux à 2.

DISCUSSION GENERALE DES VARIATIONS SELON L'AGE ET LE SEXE

La fréquence des demandes d'examens (suspicion clinique de la toxoplasmose oculaire) et l'ensemble des résultats sérologiques (démonstration probante d'une production locale d'anticorps) démontrent une nette prédominance de la toxoplasmose oculaire dans le sexe féminin et chez le sujet jeune.

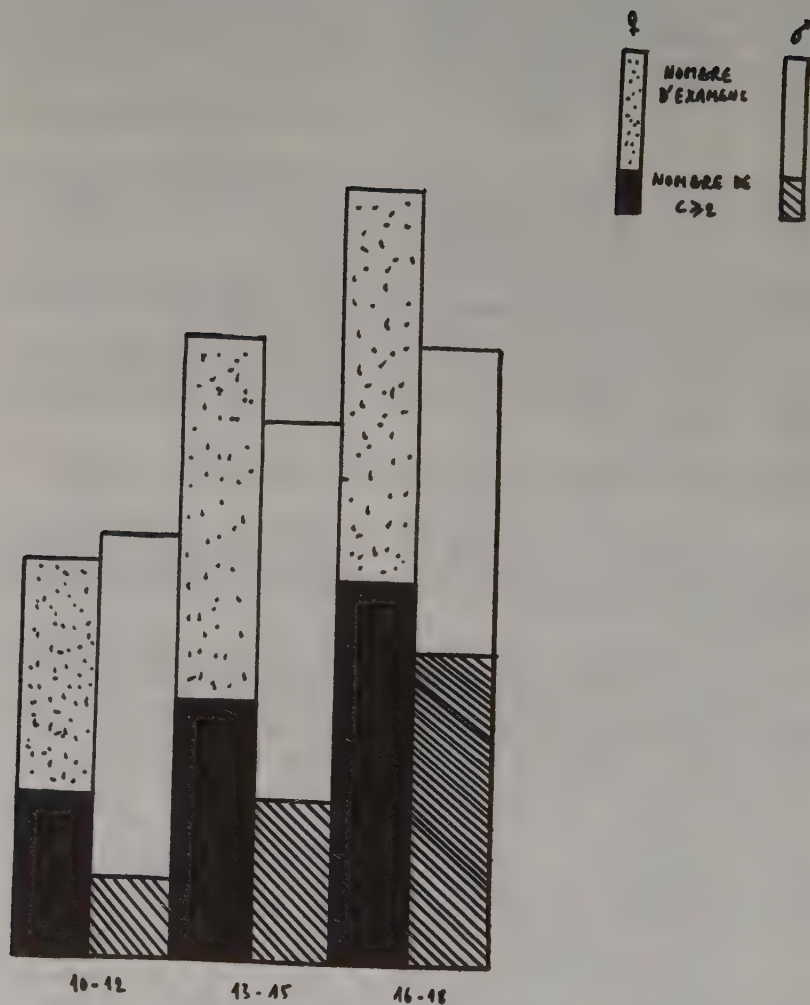
L'analyse de ces résultats nous renseigne aussi sur les conditions pathogéniques, où les lésions oculaires de la toxoplasmose se sont développées.

Il ressort de l'étude du tableau II qu'il s'agit de lésions liées à une infection parasitaire ancienne. En effet il relate les résultats des examens du sérum et la proportion des réactions fortement positives dans l'ensemble des tests sérologiques positifs. Ces tests de titre élevé ne représentent qu'une part minime des résultats positifs. Cette part est du même ordre de grandeur que celle que l'on observe dans la population normale si l'on considère la partie adulte de la population. Elle est par contre nettement inférieure à ce que l'on observerait chez des sujets normaux quand on considère les enfants. **Donc qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes, la grande majorité des sujets porteurs de toxoplasmose oculaire ou soupçonnés tels ont en fait une affection très ancienne et au stade chronique.**

La très forte proportion de cas où l'examen de l'humeur aqueuse est positif confirme d'ailleurs cette façon de voir puisque l'on sait que par son principe même le test de l'humeur aqueuse, s'il est démonstratif, prouve que l'on a affaire à une rechute de toxoplasmose ancienne.

Les différences notées entre les différents groupes renseignent aussi sur les conditions d'apparition de ces rechutes. Ces différences font penser que des facteurs hormonaux entrent en jeu. Il y a en effet une prépondérance pour le sexe féminin. Cette prépondérance est particulièrement nette à l'âge de la puberté dans l'un et l'autre sexe. Mais surtout le maximum de fréquence des rechutes de toxoplasmose oculaire est plus précoce chez les filles qu'il ne l'est chez les garçons. C'est aussi le cas de la puberté.

FIGURE 2



TRADUCTION GRAPHIQUE DU TABLEAU 5
POUR LA FREQUENCE DES $C \geq 2$ ENTRE 10 et 18
ANS SELON LE SEXE

TABLEAU VI

Dans ce tableau nous ne tenons plus compte du sexe du sujet examiné mais seulement de son âge et des indications cliniques qui ont accompagnées la demande d'examen. Nous avons divisé ces indications cliniques en deux groupes :

— D'une part tous les cas où la présence d'un foyer chori-rétinien était noté, qu'il soit accompagné ou non d'uvéite postérieure ou antérieure. Dans ce groupe ont été également rassemblés tous les cas étiquetés choréïdite.

— Le deuxième groupe comporte tous les cas où il est noté que le fond d'œil n'était pas visible du fait de l'intensité de la réaction uvéale, tous les cas aussi où la fiche de renseignements était incomplètement remplie ; enfin tous les cas où il est noté que le fond d'œil était normal. Ce groupe comporte en particulier une part importante d'iridocyclites et d'uvéites antérieures.

On voit que les examens d'humeur aqueuse significatifs s'observent essentiellement dans le premier groupe. Il y a 358 des 1 038 sujets, soit 34 %, qui ont un coefficient au moins égal à 2.

Dans le deuxième groupe par contre la proportion est moindre : 85 sujets, soit 11 %, sur un total de 757. Il faut noter d'ailleurs que ces 85 sujets ayant des examens positifs sont essentiellement apportés par les cas où le fond d'œil était invisible et les cas où la demande d'examen était insuffisamment remplie. Il n'y a pratiquement pas de cas notés comme « uvéite antérieure » ou comme « iridocyclite » pour lesquels des examens d'humeur aqueuse ont été significatifs.

Les résultats de ce tableau VI sont représentés graphiquement dans la fig. 3. Là encore la hauteur totale des colonnes indique le nombre des demandes d'examens pour chaque tranche d'âge de 5 ans tandis que la partie inférieure hachurée indique la fréquence des résultats significatifs (coefficient supérieur ou égal à 2 dans l'humeur aqueuse).

Dans le groupe des chori-rétinites on retrouve le maximum de fréquence des demandes d'examen (suspicion de toxoplasmose) et des confirmations d'examen (examen significatif de l'humeur aqueuse) chez les sujets jeunes avec un maximum entre 15 et 19 ans.

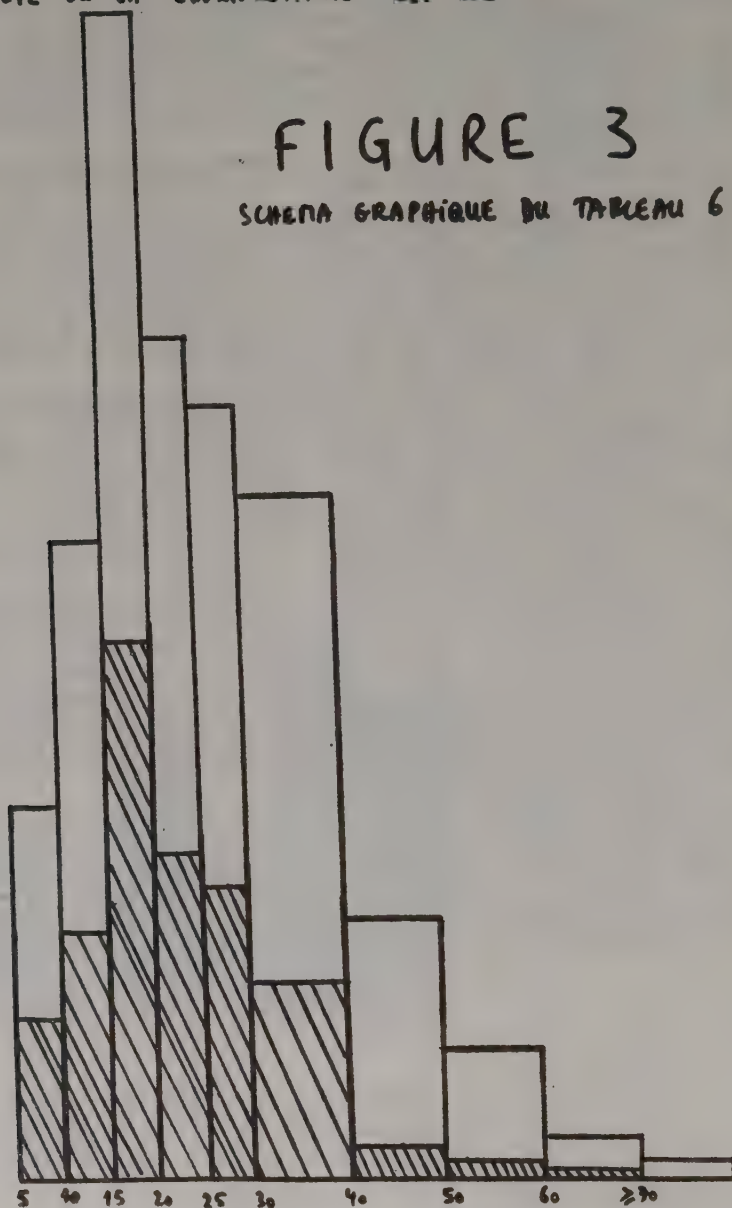
La répartition du deuxième groupe des lésions uvéales selon l'âge est extrêmement différente. On voit que le nombre de demandes d'examen s'accroît progressivement et qu'il atteint son maximum chez les sujets de plus de 30 ans. La différence serait encore plus frappante si l'on retirait de ce deuxième groupe les quelques cas où l'humeur aqueuse confirmait qu'il s'agissait d'un toxoplasmose oculaire. Ces quelques cas correspondent pour la majorité d'entre eux aux uvéites où le fond d'œil n'était pas visible et surtout à des fiches sur lesquelles les renseignements cliniques étaient insuffisants.

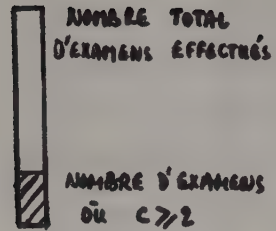
L'aspect différent de ces deux répartitions selon l'âge est tout-à-fait compatible avec l'hypothèse d'une pathogénie différente. Le premier groupe comprendrait une forte proportion de chori-rétinites toxoplasmiques, qui seraient essentiellement des rechutes d'une infection chronique congénitale. La répartition selon l'âge du deuxième groupe d'uvéites s'accorde bien avec l'hypothèse d'infections acquises, de nature différente, dont le nombre deviendrait de plus en plus grand avec l'âge.

GRUPE où LA CHORIORETINITE EST PRESENTE

FIGURE 3

SCHEMA GRAPHIQUE DU TABLEAU 6





AUTRES GROUPES

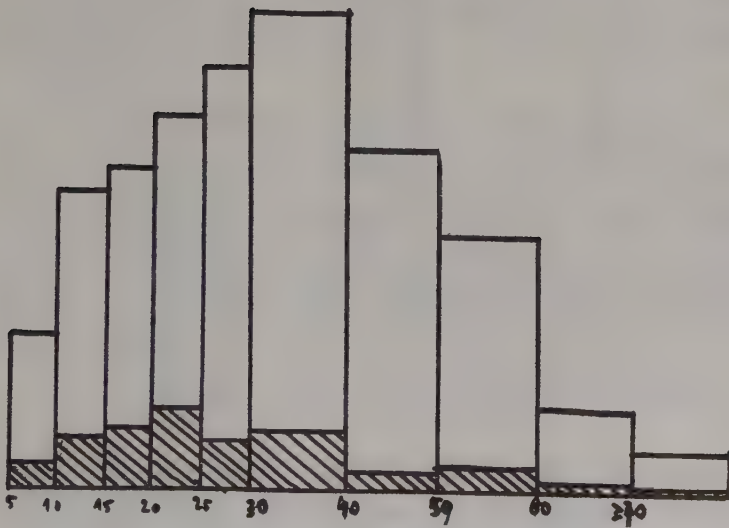


TABLEAU 6

AGE	CHORIORETINITE			AUTRES		
	N	C ≥ 2		N	C ≥ 2	
		n	%		n	%
5-9	63	27	43 %	26	4	17 %
10-14	108	42		50	9	
15-19	197	91		54	10	
20-24	142	55	34.9 %	62	13	13 %
25-29	131	49		71	8	
30-39	211	65		160	19	
40-49	87	10	11 %	114	5	5 %
50-59	43	5		85	6	
60-69	14	2		62	4	
≥ 70	2	0		26	1	
AGE INCONNU	37	12	32 %	47	6	12 %
TOTAL	1035	358	34.7 %	757	85	11.2 %

Fréquence des examens où l'on retrouve un coefficient d'humour aqueux $C \geq 2$ selon l'âge chez les 1792 patients répartis en 2 groupes cliniques :
 - chorioretinite présente ; - les autres : chorioretinite absente, non notée, au fond d'oeil invisible.

CONCLUSION

L'examen immunologique de l'humeur aqueuse est significatif quand il démontre une production locale accrue d'anticorps toxoplasmiques : c'est essentiellement le cas lorsque la lésion oculaire est la rechute locale ou la manifestation tardive d'une toxoplasmose ancienne parvenue au stade chronique.

On pouvait donc espérer que l'étude de la répartition des résultats significatifs parmi l'ensemble des sujets soumis à cet examen renseignerait sur les conditions épidémiologiques dans lesquelles surviennent ces rechutes oculaires de toxoplasmose chronique.

Pour vérifier cela, nous avons analysé les fiches de 1978 malades d'âge compris entre 5 ans et plus de 70 ans. Les échantillons de sérum et d'humeur aqueuse de ces malades avaient été examinés au laboratoire de la toxoplasmose à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Pour 186 d'entre eux, la réaction dans le sérum était négative, aucune réaction d'humeur aqueuse n'était positive : ceci confirme l'inutilité d'examiner l'humeur aqueuse lorsque le sérum montre une réaction négative.

Pour les 1792 fiches de sujets ayant un test sérique positif, 862 concernaient des sujets du sexe féminin et 856 du sexe masculin. Sur les 74 fiches restantes, le sexe n'est pas précisé ou bien les prénoms indiqués sont ambigus.

Chez ces 1792 malades, le titre des anticorps sériques était en général faible ou médiocre. La proportion des titres fortement positifs est comprise entre 2 et 12 %. Ce pourcentage est peu différent de celui qu'on trouve dans la population adulte de nos régions ; chez les sujets porteurs de lésions oculaires suspectes, il n'y a donc pas plus de réactions fortement positives que dans la population normale.

Ce serait même le contraire si on considère les sujets les plus jeunes. Parmi les enfants ayant des lésions oculaires, la part de sujets porteurs d'anticorps de titre élevé, relativement à l'ensemble des porteurs d'anticorps, est moindre que dans la population normale ; c'est un argument en faveur du caractère chronique de l'infection toxoplasmique responsable des lésions oculaires.

Les résultats des examens d'humeur aqueuse ont été classés en fonction de trois critères :

- le sexe,
- l'âge,
- la valeur du coefficient anticorps de l'humeur aqueuse.

Deux valeurs de coefficient ont servi à la classification :

- les valeurs au moins égales à 4 (quatre fois plus d'anticorps par gramme de gammaglobulines dans l'humeur aqueuse que dans le sérum),
- les valeurs au moins égales à 2.

On peut considérer que pour les coefficients au moins égaux à 4 la production intra-oculaire d'anticorps est bien démontrée. Les coefficients au moins égaux à 2 sont légèrement supérieurs aux écarts de mesure acceptables dans la détermination des anticorps et des gammaglobulines. Ils correspondent donc à une probabilité de production intra-oculaire d'anticorps.

En ce qui concerne l'étude épidémiologique, les données obtenues sont comparables, que l'on envisage les coefficients au moins égaux à 2 ou à 4. Dans la discussion des résultats, nous avons donc retenu les coefficients au moins égaux à 2.

La comparaison entre les sexes et les différents groupes d'âges fait ressortir des différences importantes.

Selon l'âge : les examens montrant une production locale d'anticorps sont beaucoup plus fréquents chez les sujets jeunes. On en observe 34 % entre 5 et 9 ans. Ce pourcentage s'élève à 40 % entre 15 et 19 ans, âge où s'observe le maximum de fréquence. Puis la proportion s'abaisse à 22 % entre 30 et 39 ans. Passée la quarantaine, le nombre en est très réduit : on ne trouve plus que 7 % d'examen significatifs.

Selon le sexe : une différence apparaît également. Les tests significatifs sont un peu plus fréquents dans le sexe féminin, 27,9 % contre 21,6 % dans le sexe masculin. La différence peut paraître faible, mais appréciée chez plus de 800 sujets de chaque sexe elle est hautement significative.

L'étude de cette différence entre filles et garçons, en fonction de l'âge, montre que c'est à l'âge de la puberté qu'elle est la plus accentuée.

Dans le groupe compris entre 10 et 14 ans, par exemple, 39 % des examens sont significatifs chez les filles, contre 25 % chez les garçons.

Ainsi la rechute oculaire de toxoplasmose chronique s'observe avec le plus de fréquence à l'adolescence pour les deux sexes, mais ce maximum de fréquence est plus précoce chez les filles que chez les garçons. On peut donc penser que **les phénomènes hormonaux pubertaires jouent un rôle favorisant dans le déclenchement des rechutes de toxoplasmose oculaire.**

Les fiches des examens d'humeur aqueuse ont été aussi classées en deux groupes selon les indications cliniques fournies. Le premier groupe comprend tous les cas où une atteinte uvéale postérieure est signalée, qu'elle soit appelée chorioretinite, choroïdite ou uvéite postérieure.

Le deuxième groupe comprend tous les cas où le fond d'œil est noté comme « non observable » du fait du trouble de l'humeur aqueuse ; il comprend aussi les uvéites antérieures, les iridocyclites, et tous les examens parvenus au laboratoire sans renseignements cliniques.

Seul le premier groupe fournit une part importante (34,7 %) d'examen significatifs. Il y en a 11 % seulement dans le second. Encore viennent-ils essentiellement des cas où le fond d'œil n'était pas explorable et des cas où les renseignements cliniques faisaient défaut : il n'y a pratiquement jamais d'examen significatif lorsque les lésions sont localisées au segment antérieur de l'œil. Ceci renforce la notion classique que le point de départ de l'uvéite toxoplasmique est rétinien.

Il est intéressant de considérer aussi la fréquence des demandes d'examen pour les deux groupes définis selon les indications cliniques.

Pour le groupe comprenant une chorioretinite, la fréquence maximale des demandes se situe à l'adolescence pour régresser rapidement ensuite.

Pour le groupe des autres uvéites, la fréquence augmente progressivement avec l'âge pour atteindre son maximum aux approches de la quarantaine.

En résumé, l'analyse des données des 1978 examens d'humeur aqueuse de sujets porteurs de lésions uvéales confirme que la toxoplasmose oculaire est le plus souvent la manifestation tardive d'une infection toxoplasmique ancienne.

Elle prédomine légèrement dans le sexe féminin.

Son maximum de fréquence se situe à l'adolescence. Il est plus précoce chez les filles que chez les garçons, ce qui laisse penser que les facteurs hormonaux (en l'occurrence ceux qui interviennent à la puberté) jouent un rôle dans les circonstances d'apparition des lésions oculaires toxoplasmiques.

La toxoplasmose oculaire est fréquente chez les jeunes, elle se raréfie chez l'adulte, au contraire des uvéites d'origines différentes dont la proportion s'accroît régulièrement avec l'âge au moins jusqu'aux approches de la quarantaine.

Cette répartition particulière est compatible avec l'hypothèse faisant de la toxoplasmose oculaire la manifestation tardive d'une toxoplasmose congénitale méconnue.

BIBLIOGRAPHIE

- Aron. — **Toxoplasmose oculaire.** Ann. Oculist., Paris 1960.
- Aronson, Gamble, Goodner et O'Connor. — **Clinical Methods in Uveitis, Symposium.** The C.V. Mosby Co, SaintLouis 1968.
- Amalric et Bessou. — **Uvéite au cours d'une toxoplasmose acquise de l'adulte.** Bull. Soc. Ophtal., Fr., 1959.
- **A propos de l'évolution des lésions de toxoplasmose oculaire.** Docum. Ophtal., 1960.
- Baron et Desmonts. — **Examen sérologique de l'humeur aqueuse au cours des uvéites toxoplasmiques.** Bull. Soc. Ophtal., 1959.
- Baron, Desmonts et Rozan. — **Remarques à propos de la toxoplasmose oculaire.** Bull. Soc. Belge Ophtal., 1962.
- Campinchi et Haut. — **A propos de vingt-cinq cas de toxoplasmose oculaire.** Bull. Soc. Ophtal., Fr., 1966.
- Campinchi, Faure, Bloch-Michel et Haut. — **L'uvéite, phénomènes immunologiques et allergiques.** Masson, Paris 1970.
- Cassadi. — **Toxoplasmosis uveitis.** Arch. Ophtal., Chicago 1957.
- Cordier, Pierson et Rény. — **Toxoplasmose congénitale à manifestations oculaires multiples.** Bull. Soc. Ophtal., Fr., 1966.
- Couvreur et Desmonts. — **Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 cases.** Devel. med. child. Neurol., 1962.
- Desmonts. — **Sur la technique de l'épreuve de lyse des toxoplasmes.** Sem. Hôp. Paris, 1955.
- **Diagnostic sérologique de la toxoplasmose.** Path. Biol., Sem. Hôp., 1960.
- **Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis.** Arch Ophtal., Chicago 1966.
- **Toxoplasmosis.** Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies Infectieuses, Paris 1967.
- Desmonts, Baron, Offret, Couvreur, Lelong et Cousin. — **La production locale d'anticorps au cours des toxoplasmoses oculaires.** Arch. Ophtal., Paris 1960.
- Fontaine, Desmonts et Roussellie. — **Toxoplasmoses oculaires. A propos de vingt-quatre cas illustrant les différentes formes cliniques et sérologiques.** Arch. Ophtal., Paris 1965.
- François. — **La toxoplasmose et ses manifestations oculaires.** Masson, Paris 1963.
- Frenkel et Jacobs. — **Ocular toxoplasmosis: pathogenesis, diagnosis and treatment.** Arch. Ophtal., Chicago 1958.
- Goldman. — **Staining toxoplasma gondii with fluorescein labelled antibody II.** J. exp. Med., 1957.
- Hogan, Kimura et O'Connor. — **Ocular toxoplasmosis.** Arch. Ophtal., Chicago 1964.
- Jacobs. — **Experimental studies relatory to ocular infection in toxoplasmosis.** 1960.
- Offret et Coll. — **Table ronde sur la toxoplasmose acquise.** Clin. Ophtal., 1965.
- Offret, Desmonts, Couvreur, Campinchi et Pouliquen. — **Examen de l'humeur aqueuse pour le diagnostic de toxoplasmose oculaire.** Bull. Soc. Ophtal., Fr., 1962.
- **Toxoplasmose oculaire chez l'adolescent et l'adulte. Valeur de l'examen de l'humeur aqueuse.** Arch. Ophtal., Paris 1962.
- Remky. — **L'uvéite due à la toxoplasmose acquise: nouvel aspect sérologique et clinique.** Bull. Men. Soc. Franç. Ophtal., 1959.
- Sabin et Feldman. — **Dyes a microchemical indicators of a new immunity** Symposium sur l'uvéite. Docum. Ophtal., 1960.
- phenomen affecting a protozoon parasite (toxoplasma). Proc. Soc Exp. Biol. Med., 1942.

